

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE
Bureau international



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

<p>(51) Classification internationale des brevets⁶ : C07C 67/60, A61K 31/22</p>		A1	<p>(11) Numéro de publication internationale: WO 96/24572</p> <p>(43) Date de publication internationale: 15 août 1996 (15.08.96)</p>
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/IB96/00093</p> <p>(22) Date de dépôt international: 7 février 1996 (07.02.96)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 342/95-4 7 février 1995 (07.02.95) CH</p> <p>(71) Déposant (<i>pour tous les Etats désignés sauf US</i>): STEBA BEHEER B.V. [NL/NL]; Oranjestraat 4, NL-2514 JB La Haye (NL).</p> <p>(72) Inventeur; et</p> <p>(75) Inventeur/Déposant (<i>US seulement</i>): COHEN, Avraham [IL/IL]; 43 Rehov Raïness, 64587 Tel Aviv (IL).</p> <p>(74) Mandataire: WILLIAM BLANC & CIE; Conseils en Propriété Industrielle S.A., 6, rue de la Grotte, CH-1003 Lausanne (CH).</p>		<p>(81) Etats désignés: CA, JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i></p> <p>- -</p>	
<p>(54) Titre: METHOD FOR PURIFYING DIACETYL RHEIN</p> <p>(54) Titre: PROCEDE DE PURIFICATION DE LA DIACETYL RHEINE</p> <p>(57) Abstract</p> <p>A method comprising the steps of (a) forming a suspension of diacetyl rhein in a mixture of an organic solvent and water; (b) adding a tertiary amine; (c) adding an alkali metal or alkaline-earth metal acid salt to the resulting solution; (d) performing hydrolysis in a weakly acidic medium; and (e) recovering the purified diacetyl rhein by filtration.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>Le présent procédé comprend les étapes consistant à: (a) mettre la diacétylrhéine en suspension dans un mélange solvant organique/eau; (b) ajouter une amine tertiaire; (c) ajouter à la solution obtenue un sel d'acide de métal alcalin ou alcalino-terreux; (d) effectuer une hydrolyse en milieu faiblement acide; (e) recueillir la diacétylrhéine purifiée, par filtration.</p>			

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brésil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LR	Libéria	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lituanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettonie	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

Procédé de purification de la diacétylrhéine

La présente invention concerne un nouveau procédé de purification de la diacétylrhéine et, plus particulièrement, un procédé permettant d'obtenir de la diacétylrhéine ayant un degré de pureté suffisant pour être utilisable dans la préparation de médicaments.

L'arthrose est une maladie largement répandue à travers le monde, touchant plus particulièrement les personnes âgées, se manifestant par une dégradation des tissus cartilagineux notamment au niveau des articulations et des vertèbres, entraînant des effets douloureux et invalidants chez les personnes qui en souffrent. Le vieillissement de la population dans les pays occidentaux rend plus nécessaires encore les traitements destinés à soulager les personnes souffrant de cette maladie.

L'administration de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens et d'analgésiques, par exemple l'indométhacine, le naproxène et l'aspirine, permet généralement de soulager temporairement le patient, mais n'entraîne pas de réelle guérison. Plus récemment, on a montré que certains dérivés d'acide anthraquinone carboxylique et, plus particulièrement, la diacétylrhéine, procurent de bons résultats dans le traitement de certaines formes d'arthrite et de l'arthrose. Ainsi, on a constaté que la diacétylrhéine, administrée par voie orale, possède une activité anti-inflammatoire et analgésique efficace dans le traitement de l'arthrose, sans que l'on ait observé d'effet secondaire néfaste.

Des dérivés d'acide 1,8-dihydroxy-anthraquinone-3-carboxylique, incluant la diacétylrhéine, sont décrits dans le brevet FR-A-2.508.798.

Le brevet EP-A-243.968 décrit des sels alcalins de diacétylrhéine, tels que les sels de sodium et de potassium, obtenus par dissolution de la diacétylrhéine dans un mélange d'acétone et d'eau, addition de triéthylamine et salification par un acide organique faible en milieu alcoolique (isobutanol). Ces sels de sodium et de potassium sont utilisés pour la fabrication de solutions destinées à l'administration par voie intraveineuse, intramusculaire ou intrapéritonéale.

La diacétylrhéine est une substance d'origine végétale, obtenue à partir de produits d'extraction d'aloès ou de feuilles de séné. Ainsi par exemple, elle peut être préparée par acétylation de l'acide 1,8-dihydroxy-anthraquinone-3-carboxylique (rhéine), que l'on peut obtenir à partir de sennosides extraits de feuilles de séné. Cependant, la diacétylrhéine ainsi obtenue contient d'importantes quantités d'aloë-emodine, produit secondaire indésirable, provenant des matières de départ, et sa purification est difficile. On sait aussi préparer la diacétylrhéine par acétylation de barbaloïne, suivie d'une oxydation par l'oxyde de chrome, mais cette technique, elle aussi, procure un produit final présentant un taux élevé d'aloë-emodine, et elle entraîne la formation de résidus chromiques qui sont des déchets très difficiles à éliminer par des techniques usuelles.

Les brevets DE-A-4.120.989 et DE-A-120.990 décrivent des procédés de préparation de diacétylrhéine à partir de sennosides pouvant contenir de l'aloë-emodine, comportant plusieurs étapes consistant à oxyder des rhéine-9-anthrone-8-glucosides, à séparer le reste glucose et à acétyler, les procédés comportant en outre une étape de séparation liquide-liquide. Bien que la pureté de la diacétylrhéine obtenue soit améliorée, le taux d'aloë-emodine dans le produit obtenu reste relativement important (près de 20 ppm), ce qui peut entraîner la nécessité d'effectuer des purifications complémentaires longues et coûteuses.

La présente invention a pour objet un procédé permettant de préparer de la diacétylrhéine d'excellente pureté, avec un bon rendement.

L'invention a également pour objet un procédé de purification de diacétylrhéine, à partir d'une composition contenant diverses impuretés et notamment des dérivés d'aloë-emodine, pour obtenir une diacétylrhéine exempte d'aloë-emodine.

L'invention s'entend enfin à la diacétylrhéine pure substantiellement exempte d'aloë-emodine ainsi obtenue à son utilisation dans la préparation d'un médicament pour le traitement de l'arthrose.

La diacétylrhéine obtenue par le procédé suivant la présente invention est d'une pureté telle qu'elle est substantiellement exempte d'aloë-emodine, le

taux effectif d'aloë-emodine dans le produit final n'étant pas décelable par les techniques connues.

Le produit de départ utilisé dans le procédé de l'invention est une diacétylrhéine contenant diverses impuretés et, en particulier, des quantités relativement importantes de dérivés d'aloë-emodine, par exemple plus de 50 ppm, et même dans certains cas les quantités de dérivés d'aloë-emodine peuvent être de l'ordre de 150 à 200 ppm. L'expression "dérivés d'aloë-emodine" signifie non seulement l'aloë-emodine elle-même mais des dérivés tels que la triacétyl-aloë-emodine.

Le procédé de purification de la diacétylrhéine conforme à la présente invention consiste à préparer un sel soluble de la diacétylrhéine, puis à effectuer une hydrolyse en milieu faiblement acide pour provoquer la précipitation. Il comprend essentiellement les étapes consistant à :

- (a) mettre la diacétylrhéine en suspension dans un mélange solvant organique / eau;
- (b) ajouter une amine tertiaire;
- (c) ajouter à la solution obtenue un sel d'acide de métal alcalin ou alcalino-terreux;
- (d) effectuer une hydrolyse en milieu faiblement acide;
- (e) recueillir la diacétylrhéine purifiée, par filtration.

En utilisant le procédé conforme à la présente invention, on obtient une diacétylrhéine d'excellente pureté avec un rendement supérieur à 90 %, pouvant atteindre 93 à 95 % en choisissant les conditions opératoires de manière appropriée, comme indiqué ci-après. Ce rendement peut aisément être porté à 96 % environ en recyclant les produits de filtration.

D'autre part, la pureté de la diacétylrhéine ainsi obtenue est remarquable, car le taux d'aloë-emodine et de dérivés d'aloë-emodine provenant des matières premières n'est pas décelable, le seuil de détection des appareils d'analyse classiquement utilisés, tels que les appareillages de chromatographie HPLC, se situant au niveau du ppm. Ainsi la diacétylrhéine purifiée obtenue par le procédé de la présente invention est substantiellement exempte d'aloë-emodine. Ce résultat est particulièrement avantageux par rapport aux taux

habituellement relevés dans les procédés connus de la technique, qui sont généralement largement supérieurs à 20 ppm.

La diacetylrhéine, dans l'étape (a), est mise en suspension dans un mélange solvant organique / eau dans un rapport en poids compris en 10/1 et 50/1, et, de préférence, entre 20/1 et 30/1. Conformément au procédé de l'invention, on utilise une quantité minimale d'eau. L'absence d'eau défavorise la purification, tandis que l'utilisation d'une quantité d'eau supérieure aux valeurs indiquées ci-dessus aurait pour conséquence une diminution du rendement.

Le solvant organique peut être choisi parmi l'acétone, la méthyl éthyl cétone, l'éthanol et le diméthylacétamide.

L'amine tertiaire utilisée dans l'étape (b) est de préférence la triéthylamine et, plus préférentiellement, de la triéthylamine en mélange avec de l'acétone, dans un rapport molaire inférieur à 1, de préférence compris entre 0,3 et 0,6. D'autre part, le rapport molaire de l'amine tertiaire à la diacetylrhéine est de préférence compris entre 1 et 1,2. Un excès plus important d'amine n'améliore ni le rendement, ni la pureté du produit obtenu. En opérant comme indiqué ci-dessus, conformément à la présente invention, on obtient une dissolution complète du sel d'amine, ce qui permet d'améliorer sensiblement le rendement industriel.

Le sel utilisé dans l'étape (c) est choisi parmi l'acétate, l'éthyl-hexanoate et le propionate de sodium ou de potassium. On utilise de préférence l'acétate de potassium, en excès, le rapport molaire acétate / diacetylrhéine étant de préférence supérieur à 1,2 et, plus préférentiellement, compris entre 1,5 et 2.

L'étape d'hydrolyse est effectuée de préférence à un pH compris entre 3 et 5, au moyen d'acide chlorhydrique ou d'acide sulfurique, en opérant à une température comprise entre 2 et 15 °C et, plus préférentiellement, entre 5 et 8 °C. Un pH plus élevé, supérieur à 5, doit être évité car il entraîne une dégradation en produits monoacétylés.

Le procédé conforme à la présente invention est tout particulièrement avantageux car il est utilisable pour préparer industriellement de la diacétylrhéine de qualité pharmaceutique.

La diacétylrhéine purifiée ainsi obtenue se présente sous forme de cristaux utilisables directement dans les procédés usuels de mise sous forme pharmaceutique, par exemple pour la fabrication de gélules pour administration par voie orale.

L'efficacité de la diacétylrhéine purifiée obtenue par le procédé de l'invention a été vérifiée sur les modèles expérimentaux usuels. Les résultats des essais toxicologiques (DL₅₀ par voie orale chez le rat et la souris) sont conformes à ceux décrits dans la littérature. Les essais cliniques ont confirmé l'efficacité des compositions pharmaceutiques, pour administration par voie orale, contenant la diacétylrhéine ainsi purifiée, plus particulièrement dans le traitement de l'arthrose.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans en limiter la portée.

Exemple 1

Dans un mélange d'acétone et d'eau déminéralisée (540 l d'acétone, 25 l d'eau) on met en suspension 50 kg de diacétylrhéine contenant des impuretés et, plus particulièrement, de l'aloë-emodine et de la triacétyl-aloë-emodine (taux supérieur à 150 ppm).

La suspension est maintenue sous agitation à température ambiante pendant 10 à 15 minutes, puis, après homogénéisation, elle est portée à une température de 40 - 45 °C.

On ajoute ensuite un mélange de triéthylamine et d'acétone (15 kg de triéthylamine pour 19 kg d'acétone) et on maintient sous agitation pendant environ 10 minutes jusqu'à complète dissolution du sel d'ammonium de diacétylrhéine formé. La solution est ensuite filtrée pour éliminer toutes traces d'impuretés solides.

On ajoute 25 kg d'acétate de potassium sous forme de poudre, on ramène la température du milieu réactionnel à 10 °C et on maintient sous agitation pendant environ 1 heure.

On recueille par filtration le sel de potassium de diacétylrhéine ainsi formé, que l'on lave par 150 l d'acétone. Puis le sel est dissous dans 2'000 l d'eau déminéralisée, et on ajoute de l'acide sulfurique à 33 % jusqu'à obtenir un pH égal à 5, puis on abaisse lentement le pH jusqu'à 4.

Après refroidissement à environ 10 °C, la diacétylrhéine formée par hydrolyse est recueillie par filtration, lavée à l'eau déminéralisée jusqu'à pH neutre, et le produit est ensuite séché en étuve à 60-80 °C environ de manière à obtenir un taux d'humidité inférieur à 1 %.

Le rendement en diacétylrhéine purifiée est de 93 %.

Les filtrats du sel de diacétylrhéine sont acidifiés, concentrés pour éliminer l'acétone, puis repris par 150 l d'eau déminéralisée et refroidis à 10 °C pour récupérer la diacétylrhéine brute qui est purifiée comme indiqué ci-dessus. On porte alors le rendement global de la purification à 96 %.

Le taux d'aloë-emodine dans le produit final purifié est vérifié par chromatographie (méthode d'extraction : l'aloë-emodine, ainsi que celle provenant de la transformation de la triacétyl-aloë-emodine en milieu basique, est extraite de la diacétylrhéine à analyser; l'extrait est ensuite analysé en HPLC sur colonne C 18 à 254 nm). Le résultat est inférieur au seuil de détection, qui est de l'ordre de ppm.

Exemple 2

On procède comme dans l'exemple 1, en utilisant comme matière de départ une diacétylrhéine brute contenant environ 60 ppm d'aloë-emodine, mais en remplaçant l'acétate de potassium par le propionate de potassium, préparé à partir de l'acide correspondant en solution aqueuse.

Le rendement, avant recyclage des filtrats, est de 85 %.

Le taux d'aloë-emodine dans le produit purifié reste inférieur au seuil de détection de l'appareillage HPLC.

Exemple 3

On procède comme dans l'exemple 1 ci-dessus, mais en utilisant, pour l'hydrolyse du sel d'ammonium, de l'acide chlorhydrique à la place de l'acide sulfurique, et en remplaçant le mélange de solvants acétone / eau déminéralisée, par un mélange éthanol / eau.

On obtient des résultats équivalents à ceux indiqués ci-dessus.

Exemple 4

On procède comme indiqué dans l'exemple 1 ci-dessus, mais en utilisant une quantité d'eau doublée par rapport à celle de l'exemple 1 pour la préparation de la suspension de diacétylrhéine (50 l au lieu de 25 l).

On constate alors que le rendement est légèrement inférieur (80 % au premier cycle, que l'on peut améliorer au recyclage) mais la pureté n'est pas modifiée (taux inférieur au seuil de détection).

Revendications

1. Procédé de purification de la diacétylrhéine, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes consistant à :
 - (a) mettre la diacétylrhéine en suspension dans un mélange solvant organique / eau;
 - (b) ajouter une amine tertiaire;
 - (c) ajouter à la solution obtenue un sel d'acide de métal alcalin ou alcalino-terreux;
 - (d) effectuer une hydrolyse en milieu faiblement acide;
 - (e) recueillir la diacétylrhéine purifiée, par filtration.
2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'hydrolyse est effectuée à un pH compris entre 3 et 5.
3. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que l'hydrolyse est effectuée au moyen d'acide chlorhydrique ou d'acide sulfurique.
4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que l'hydrolyse est effectuée à une température comprise entre 2 et 15 °C.
5. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que la température est comprise entre 5 et 8 °C.
6. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la diacétylrhéine, dans l'étape (a), est mise en suspension dans un mélange solvant organique / eau dans un rapport en poids compris entre 10/1 et 50/1.
7. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que le solvant organique est choisi parmi l'acétone, la méthyl éthyl cétone, l'éthanol et le diméthylacétamide.
8. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'amine tertiaire utilisée dans l'étape (b) est la triéthylamine.

9. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que la triéthylamine est utilisée en mélange avec de l'acétone dans un rapport molaire triéthylamine / acétone compris entre 0,3 et 0,6.
10. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le sel utilisé dans l'étape (c) est choisi parmi l'acétate, l'éthyl-hexanoate et le propionate de sodium ou de potassium.
11. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que l'hydrolyse de l'étape (d) est réalisée en milieu acide sulfurique ou chlorhydrique dans un mélange de solvants acétone / eau ou éthanol / eau.
12. La diacétylrhéine susbtantiellement exempte d'aloë-emodine obtenue par le procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes.
13. Utilisation de la diacétylrhéine selon la revendication 12 pour la fabrication d'un médicament pour le traitement de l'arthrose.

BEST AVAILABLE COPY**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**Int. Application No
PCT/IB 96/00093A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07C67/60 A61K31/22

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07C A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DE,A,41 20 989 (MADAUS AG) 7 January 1993 cited in the application see page 4, line 33 - line 43 ---	1-13
Y	DE,A,41 20 990 (MADAUS AG) 7 January 1993 cited in the application see column 5, line 24 - line 43 ---	1-13
Y	EP,A,0 243 968 (PROTER SPA) 4 November 1987 cited in the application see claims 1-14; examples 1-5 ---	1-13
A	DE,A,27 11 493 (FRIEDMANN CHARLES AUBREY) 6 October 1977 see example 13 ---	1-13
		-/-

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 25 April 1996	Date of mailing of the international search report 24.05.96
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax (+ 31-70) 340-3016	Authorized officer Janus, S

BEST AVAILABLE COPY

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No

PCT/IB 96/00093

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 636 602 (MEDIDOM LAB) 1 February 1995 see page 4, line 10 - line 31 -----	1-13

1

BEST AVAILABLE COPY**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No
PCT/IB 96/00093

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
DE-A-4120989	07-01-93	AT-T- AU-B- AU-B- CA-A- DE-D- EP-A- JP-A- JP-B- SK-A- US-A-	135341 645208 1848492 2072283 59205646 0520414 5186394 8025955 194892 5391775	15-03-96 06-01-94 11-03-93 26-12-92 18-04-96 30-12-92 27-07-93 13-03-96 08-02-95 21-02-95
DE-A-4120990	07-01-93	AT-T- AU-B- AU-B- CA-A- DE-D- WO-A- EP-A- HU-B- JP-T- PL-A- SK-A- US-A-	135342 658910 2165392 2090423 59205680 9300322 0544880 210144 6502190 298139 23593 5393898	15-03-96 04-05-95 25-01-93 26-12-92 18-04-96 07-01-93 09-06-93 28-02-95 10-03-94 02-11-93 07-07-93 28-02-95
EP-A-0243968	04-11-87	DE-A- JP-A- US-A-	3772247 63008354 4950687	26-09-91 14-01-88 21-08-90
DE-A-2711493	06-10-77	DE-C- GB-A- JP-A- US-A- US-A-	2760258 1578452 52128229 4346103 4244968	21-12-89 05-11-80 27-10-77 24-08-82 13-01-81
EP-A-0636602	01-02-95	JP-A-	7053462	28-02-95

BEST AVAILABLE COPY

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Date Internationale No

PCT/IB 96/00093

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 C07C67/60 A61K31/22

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07C A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	DE,A,41 20 989 (MADAUS AG) 7 Janvier 1993 cité dans la demande voir page 4, ligne 33 - ligne 43 ---	1-13
Y	DE,A,41 20 990 (MADAUS AG) 7 Janvier 1993 cité dans la demande voir colonne 5, ligne 24 - ligne 43 ---	1-13
Y	EP,A,0 243 968 (PROTER SPA) 4 Novembre 1987 cité dans la demande voir revendications 1-14; exemples 1-5 ---	1-13
A	DE,A,27 11 493 (FRIEDMANN CHARLES AUBREY) 6 Octobre 1977 voir exemple 13 ---	1-13
		-/-

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- 'A' document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- 'E' document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- 'L' document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- 'O' document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- 'P' document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- 'T' document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- 'X' document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- 'Y' document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- '&' document qui fait partie de la même famille de brevets

1

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

25 Avril 1996

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

24.05.96

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Janus, S

BEST AVAILABLE COPY

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Document Internationale No

PCT/IB 96/00093

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications vistes
A	EP,A,0 636 602 (MEDIDOM LAB) 1 Février 1995 voir page 4, ligne 10 - ligne 31 -----	1-13

1

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
 Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Date Internationale No
PCT/IB 96/00093

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
DE-A-4120989	07-01-93	AT-T- 135341 AU-B- 645208 AU-B- 1848492 CA-A- 2072283 DE-D- 59205646 EP-A- 0520414 JP-A- 5186394 JP-B- 8025955 SK-A- 194892 US-A- 5391775	15-03-96 06-01-94 11-03-93 26-12-92 18-04-96 30-12-92 27-07-93 13-03-96 08-02-95 21-02-95
DE-A-4120990	07-01-93	AT-T- 135342 AU-B- 658910 AU-B- 2165392 CA-A- 2090423 DE-D- 59205680 WO-A- 9300322 EP-A- 0544880 HU-B- 210144 JP-T- 6502190 PL-A- 298139 SK-A- 23593 US-A- 5393898	15-03-96 04-05-95 25-01-93 26-12-92 18-04-96 07-01-93 09-06-93 28-02-95 10-03-94 02-11-93 07-07-93 28-02-95
EP-A-0243968	04-11-87	DE-A- 3772247 JP-A- 63008354 US-A- 4950687	26-09-91 14-01-88 21-08-90
DE-A-2711493	06-10-77	DE-C- 2760258 GB-A- 1578452 JP-A- 52128229 US-A- 4346103 US-A- 4244968	21-12-89 05-11-80 27-10-77 24-08-82 13-01-81
EP-A-0636602	01-02-95	JP-A- 7053462	28-02-95